Nicht im Buchhandel.

Ueberreicht vom Verfasser.

Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen

Von

Prof. Dr. **Ehrlich** in Frankfurt a. M.

Separatabdruck aus den

„Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.“

Herausgegeben von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. EHRLICH.

Erstes Heft. 1906.

Verlag von GUSTAV FISCHER in Jena.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie.

Von

Dr. med. R. Heinz,

Professor an der Universität Erlangen.

Erster Band. (Zwei Teile.)

Mit 4 lithograph. Tafeln und 164 Textabbildungen.

Preis dieses Bandes (2 Teile): 35 Mark.

Zweiter Band. Erste Hälfte.

Mit 81 Textabbildungen.

Preis: 20 Mark.

Inhalt:

I. Kapitel. Physikalische Chemie der Zelle. Salz- und Ionenwirkungen. — II. Kapitel. Aetzwirkung. Adstringierende Wirkung. Antiseptische Wirkung. — III. Kapitel. Protoplasmagiftwirkung. — IV. Kapitel. Entzündungserregung. Acria. — V. Kapitel. Blut. — VI. Kapitel. Muskelsystem. — VII. Kapitel. Herz. — VIII. Kapitel. Blutgefässsystem. — IX. Kapitel. Lymphgefässsystem. — X. Kapitel. Atmung.

Besprechungen über den ersten Teil:

Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, No. 22, 15. Nov. 1904:

Es bestand für den experimentierenden Forscher zweifellos ein Bedürfnis nach einem Werk, wie dem vorliegenden, von dem die erste Hälfte des ersten Bandes jetzt erschienen ist, nach einem Werke, das ihm in den einzelnen experimentellen Fragen den heutigen Stand unserer Kenntnisse vermittelt, ihm die Methoden nachweist, mit denen bisher gearbeitet wurde und ihm so einen sicheren Ausgangspunkt für die Erkundung neuer Probleme bietet.

Es ist eine schier unübersehbare Literatur, die der Autor hier in übersichtlicher, ja man kann trotz des grossen Umfanges des Werkes fast sagen in knapper Form verarbeitet hat. Es werden darin vor allem die Wirkungen chemischer Substanzen, der Arzneimittel, der Gifte, der Krankheitsstoffe, soweit sie durch das Experiment sichergestellt sind, nach den verschiedenen Organsystemen, auf die sie einwirken, besprochen. Das Werk beginnt mit einer ausführlichen Darstellung der physikalischen Chemie der Zelle. Dieses Kapitel zerfällt wiederum, wie auch alle folgenden, in einen „allgemeinen", einen „methodologischen" und einen „speziellen" Teil. Der allgemeine Teil jedes Kapitels enthält eine allgemeine Schilderung des Ablaufs der Lebensprozesse unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Im methodologischen Teile werden die Methoden in wirklich eingehender Weise geschildert, so dass an der Hand der klaren beigegebenen Abbildungen sich sehr wohl ein Anfänger in dieselben hineinzuarbeiten vermag. Dieses erste Kapitel enthält u. a. die Beschreibung der ja augenblicklich viel angewendeten Hamburgerschen Blutkörperchenmethode, der Gefrierpunktserniedrigungsbestimmung, der Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit. Ausführliche paradigmatische Berechnungen, genaueste Hinweise auf die einzelnen Phasen eines praktisch durchgeführten Versuches, wie sie überhaupt durchweg bei allen Methoden gegeben werden, verleihen dem Handbuch den Charakter einer wirklich zuverlässigen Hilfe. Im 2. Kapitel werden die grob-chemischen Schädigungen der Zelle („Aetzwirkung, adstringierende Wirkung, antiseptische Wirkung") besprochen; es folgen die „Protoplasmagiftwirkung", die „Entzündungserregung" und die „Pathologie und Pharmakologie des Blutes". Ohne wahllos auf Einzelheiten einzugehen, lässt sich ganz allgemein sagen, dass das mit einem eminenten Fleisse geschriebene Werk eine wirkliche Bereicherung der medizinischen Literatur darstellt.

G. Zuelzer-Berlin.

Biologisches Centralblatt, No. 2, 15. Jan. 1905:

In dem vorliegenden ersten Band des Handbuches von Heinz finden sich in sehr bequemer Form vereint die Forschungsergebnisse im Gebiet der experimentellen Pathologie und Pharmakologie, die zum Teil ohne weiteres das Interesse des Biologen in Anspruch nehmen. . . . Jedem Kapitel ist ein methodologischer Abschnitt eingegliedert, der sehr brauchbare Anleitungen zum Experimentieren enthält. Das Werk kann allen, die sich orientieren wollen, warm empfohlen werden. R. Höber-Zürich.

British Medical Journal, 7. V. 04:

. . . The volume, so far as it goes, gives a fairly complete account of the experimental methods involved and the results obtained in those branches of pathology and pharmacology upon which it touches. It is interesting and accurate throughout. The arrangement into sections is excellent, and reference to any particular work is easy. It is a matter for regret, however, that English work does not receive its proper recognition. Nevertheless, the book will prove valuable to all engaged in research, and as work of reference should find a place in experimental laboratories.

22500888607

Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen

Von

Prof. Dr. **Ehrlich** in Frankfurt a. M.

Hierzu 1 Tafel

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QZ 200
1906
E33e

Wenn man den Gang, den die Erforschung des Krebses in den letzten Jahren genommen hat, aufmerksam betrachtet, so wird man nicht in Abrede stellen können, daß trotz der intensiven Arbeit, an der sich die besten Kräfte beteiligt haben, trotz der nicht geringen Zahl der bestehenden Forschungsstätten eine gewisse Stagnation eingetreten ist, und daß es weder auf histologischem noch biologischem Gebiete gelungen ist, in den Hauptfragen einen wirklich entscheidenden Schritt vorwärtszukommen. Der Grund dieses langsamen Fortschrittes liegt einerseits in der ganz außerordentlichen Schwierigkeit des Themas und in der hiermit im Zusammenhange stehenden ausschließlichen Begrenzung der Fragestellung. Für jeden Forscher, der doch am liebsten aparte Weg geht, war es etwas entmutigend, überall — auch von Laien — stets nur die drei Fragen zu hören: Ist der Krebs ansteckend? Ist der Erreger entdeckt? Ist das Heilserum erfunden? Gewiß ist es im Prinzip das beste, möglichst direkt auf das Ziel loszusteuern — aber nicht immer ist das möglich, nicht immer läßt sich der Stier bei den Hörnern packen, und in solchen Fällen scheint es häufig das Nützlichste, unbefangen und ohne jede vorgefaßte Meinung ein möglichst reiches Tatsachenmaterial zu sammeln, um so eine breite Basis für Schlußfolgerungen zu gewinnen.

Ohne auf die Schwierigkeiten, welche der Ausführung dieser Absicht begegneten, genauer einzugehen, glaube ich behaupten zu dürfen, daß es mir im Laufe der Jahre und durch die Hilfe meiner bewährten Mitarbeiter gelungen ist, schließlich ein wenig weiterzukommen und einen Einblick in den Mechanismus bestimmter Immunitätsvorgänge zu gewinnen, der vielleicht für die therapeutische Behandlung des Krebsproblems später von Bedeutung werden kann. Zur Zeit handelt es sich aber — und ich möchte das ganz ausdrücklich betonen — ausschließlich um Versuche an Tieren, speziell an kleinen Tieren, die direkt auf den Menschen nicht übertragen werden können. Trotzdem muß es als ein

aussichtsreicher Fortschritt angesehen werden, daß die Erforschung des Krebses in das Gebiet der experimentellen Therapie übertragen werden konnte, jener Wissenschaft, die nach der Jahrtausende herrschenden Empirie in den letzten beiden Jahrzehnten in der Auffassung des Heilproblems einen vollkommenen und verheißungsvollen Umschwung hat eintreten lassen. Im Gegensatze zu der sich wesentlich mit symptomatischen Arzneiwirkungen befassenden Pharmakologie ist es der Zweck der experimentellen Therapie, künstlich Krankheiten bei Tieren zu erzeugen und diese dann in spezifischer Weise der Heilung zuzuführen.

Zunächst scheint diese Richtung, wenn ich von der durch Brown-Séquard inaugurierten und in der Behandlung des Myxödems so erfolgreichen Organotherapie absehe, besonders in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten von größtem Belang zu sein. Hier sind es drei Männer, die an erster Stelle als Pfadfinder der neuen Richtung erwähnt werden müssen: Pasteur (Lyssa), Robert Koch (Tuberkulose), v. Behring (Diphtherie). Durch den von Metschnikoff und Roux erbrachten Nachweis, daß die Erreger der Lues auf Affen übertragen werden können, ist für diese Richtung ein neues wichtiges Gebiet eröffnet worden, dem sich wohl bald noch viele andere anschließen werden. Zur Zeit beschäftigt insbesondere die Frage der experimentellen Trypanosomenerkrankungen eine Anzahl von Forschern, und dürfte der von mir im Verein mit Shiga erbrachte Nachweis, daß es gelingt, Mäuse, die mit den Parasiten des Mal de Caderas infiziert sind, durch Zuführung eines bestimmten Farbstoffes, des Trypanrots, vollkommen zu heilen, also eine wirkliche Sterilisation eines von Protozoen durchsetzten Organismus zu erzielen, dazu ermuntern, auf dem Wege der spezifischen Chemotherapie energisch weiter fortzufahren.

Wenn man den Gang derartiger Studien unbefangen übersieht, so wird man bemerken, daß die Arbeit des Experimentators dann zu einem gewissen Abschlusse gelangt ist, wenn es ihm — häufig erst nach jahrelangem Streben — gelingt, im Tierversuch einwandfreie und sichere Resultate zu erzielen. Ist dieses aber einmal geglückt, so pflegt die Uebertragung auf die menschliche Pathologie eine sichere, wenn auch nicht unmittelbare Konsequenz zu sein. Es können noch viele Jahre vergehen, ehe es gelingt, das Heilprinzip auf den Ernstfall der Bekämpfung der natürlichen Krankheiten des Menschen auszudehnen und den hier herrschenden eigenartigen Verhältnissen anzupassen.

Als vor Jahren der Krieg im fernen Osten um Port Arthur entbrannte, hat die ganze gebildete Welt mit Spannung den langsamen und graduellen Fortschritt der Belagerung verfolgt. Das Schicksal der Festung war besiegelt, als es den Gegnern gelungen war, die äußeren Bollwerke zu gewinnen; ob der definitive Fall 1—2 Monate, ob ein halbes Jahr später stattfand, war von mehr nebensächlichem Interesse. Ganz ähnlich verhält es sich bei dem langwierigen Zernierungs- und

Minierkriege des Experimentators gegen die Krankheiten. Hier ist das Gelingen des Tierversuches gleichbedeutend mit der Bezwingung des Befestigungsgürtels, die den Fall der Feste nach sich zieht. Deswegen glaube ich, daß auch diese präparativen Vorphasen, die die Grundlagen des definitiven Erfolges bilden, der Bedeutung und des Interesses nicht entbehren.

Aus den älteren Versuchen von Hanau, Morau, Loeb und vor allem Jensen sowie aus den neueren von Borrel in Paris und von Leonor Michaelis an dem von Leydenschen Institut geht hervor, daß für Carcinomtransplantationen Ratten und vor allem Mäuse am geeignetsten sind.

Da mir bei objektiver Betrachtung der Resultate der Carcinomforschung keine der prinzipiellen Fragen sowohl in ätiologischer als in therapeutischer Hinsicht genügend vorbereitet schien, um mit Aussicht auf Erfolg direkt in Angriff genommen zu werden, so war es zunächst lediglich mein Bestreben, ein möglichst umfangreiches Material zu beschaffen, das in den beiden vorhergehenden Arbeiten ausführlich geschildert worden ist und das mir die Möglichkeit gab, gewisse, aus den Impfresultaten selbst sich ergebende Gesichtspunkte nach Belieben weiterzuverfolgen. Wesentlich unterstützt wurde ich hierbei durch das Geschick und die Zuverlässigkeit des Institutspräparators, Herrn Göldner, der die Technik der Impfung in ausgezeichneter, den großen Betrieb überhaupt erst ermöglichender Weise beherrscht. Bei der Wichtigkeit dieses Punktes sei es mir gestattet, die Impfmethode, die sich eng an die Borrelsche anschließt, hier kurz zu schildern. Das Tier, dessen Tumor weiterverimpft werden soll, wird auf die kürzeste und schmerzloseste Art durch Köpfen mit einer starken Schere getötet und für mehrere Minuten successive in starken Alkohol eine 1- und später 2-promillige Sublimatlösung gelegt und nach nochmaligem Abspülen in Alkohol auf einem sauberen, stets frisch mit Sublimat abgewaschenen Brett mit ausgekochten Instrumenten seziert. Der Tumor wird schnell, meist stumpf herausgeschält und zunächst mit Schere und Pinzette in kleinste Stückchen zerschnitten. Die so erhaltene Masse wird in einem starken Reibeglas ohne Zusatz irgend welcher Flüssigkeit mit einem Glasstab zu einem dicken Brei zerstampft. Die Impfung selbst geschieht mit dickwandigen Glaskapillaren, die unterhalb des Mundstückes einen Wattestopfen enthalten. Die Einstichöffnung, die durch Scheren der Haare und Betupfen mit Alkohol noch besonders präpariert wird, befindet sich stets in der unteren Abdominalpartie, während der Impfbrei selbst weit davon entfernt in der Achselhöhle deponiert wird. Selbstverständlich wird sorgfältig auf absolute Sterilität aller bei der Impfung zur Verwendung kommender Gegenstände geachtet[1]).

1) Herr Prof. Goldmann hatte die große Liebenswürdigkeit, mit seiner meisterhaften Technik eine Anzahl Tumorimpfungen in intraabdominale

Trotz dieser sehr ausgebildeten Technik konnten auch wir die höchst auffällige Tatsache konstatieren, daß eine Transplantation spontaner Mäusetumoren außerordentlichen Schwierigkeiten begegnet.

Wir haben im Ganzen 94 spontan entstandene Tumoren weiterverimpft. Von allen mit diesen Spontangeschwülsten vorgenommenen Einzelimpfungen, die nach Abzug der interkurrent gestorbenen Tiere insgesamt 1504 betragen, wiesen, wie unsere Statistik ergibt, nur 41, also etwa 2,8 Proz. einen positiven Erfolg auf. Ueber die Impfausbeute derjenigen Tumoren, die überhaupt transplantabel waren, gibt die folgende Tabelle eine Uebersicht:

Stamm	geimpft	angegangen	Proz.
4	18	4	22
5	16	2	12½
7	25	6	24
11	46	4	9
16	31	3	10
18	6	3	50
20	32	1	3
48	18	9	50
44	10	1	10
54	15	1	6½
67	22	2	9
71	30	3	10
84—87	55	1	2
88	15	1	6½ [1])

Diese ungünstigen Resultate beziehen sich aber, wie wir besonders hervorheben möchten, nur auf die Ueberimpfung der Spontantumoren. Dagegen gelingt es nicht selten, bei der Fortzüchtung der einmal angegangenen Tumoren eine erhebliche, oft maximale Virulenzsteigerung zu erzielen. Wir verfahren hierbei wie der Bakteriologe, der durch Tierpassagen die Wirkung von Bakterien zu steigern sucht, indem wir das gesamte, von den Anfangsimpfungen herstammende Tumormaterial in toto zu Weiterimpfungen benutzen und aus den verschiedenen Serien immer diejenigen Tumoren auswählen, die sich bei einzelnen Mäusen am schnellsten entwickelten. Auf diese Weise erhielten wir Tumoren

Organe, besonders Leber und Milz, auszuführen, die insofern ebenfalls von Erfolg gekrönt waren, als sich teilweise umfangreiche Tumoren bildeten. Ein leichteres Angehen der verimpften Massen konnte jedoch bei dieser Form der Impfung im Gegensatze zu der subkutanen nicht konstatiert werden. Metastasenbildung wurde unter diesen Umständen nicht beobachtet.

1) Die in der Literatur verzeichneten Impfresultate schwanken außerordentlich. So hatte Morau in 90 Proz., Borrel dagegen nur in 10 Proz. einen Impferfolg. Jensen berichtet, daß von 5 Impfungen 3 positiv verliefen. Bei Michaelis schwankt die Impfausbeute zwischen 5 und 10 Proz., doch erzielt er je einmal in 50, 80 und sogar 100 Proz. ein positives Resultat. Bashford erhielt unter 12 und 176 Impfungen je 1mal, unter 57 und 125 Impfungen je 2mal, und unter 17 Impfungen 3mal ein positives Resultat.

von einer Wachstumsenergie, wie sie bisher wohl weder im Experiment noch in der Praxis jemals beobachtet worden sind. Allerdings gelang uns diese Virulenzsteigerung nicht in allen Fällen, da zuweilen die Ausbeute eine zu geringe ist, um das Aussterben des Stammes zu verhindern. Konnte der Tumor aber erst in 3—4 Generationen gezüchtet werden, so war unser Impfprinzip stets von Erfolg gekrönt.

Kehren wir zu den mit den Spontantumoren unseres Materials erzielten Impfresultaten zurück, so könnte man a priori geneigt sein, in der großen Verschiedenheit dieser Impfresultate eine Stütze für die parasitäre Theorie des Carcinoms zu erblicken insofern, als die verschiedenen Tiere eben eine ungleiche Empfänglichkeit für den supponierten Parasiten besitzen. Daß dieses Moment jedoch nicht stichhaltig ist, geht aus den interessanten Versuchen von Wilms[1]) hervor, der unter Bedingungen, bei denen ein Parasit ausgeschlossen ist, ganz analoge Erfahrungen gemacht hat. Wilms verimpfte den Brei von Hühnerembryonen auf 6 Tiere, 3 Hühner und 3 Hähne, und beobachtete, daß bei einem Hahn aus jeder Implantation ein fühlbarer Knoten zu einer Zeit sich entwickelte, zu der bei den anderen Tieren noch nichts nachweisbar war. Also auch hier bestand eine Art Disposition.

Auf jeden Fall sprechen unsere Impfresultate entschieden gegen eine irgendwie starke Infektiosität des Spontancarcinoms; andererseits folgt aus diesen Versuchen, daß der normale Mäuseorganismus — es ist ganz gleichgültig, ob man junge oder alte Tiere, Männchen oder Weibchen verwendet — gewisse Vorrichtungen besitzen muß, die das Weiterwachsen der fertigen Tumorzellen verhindern, sofern diese nicht durch Passagen einen besonders hohen Grad der Virulenz erreicht haben. Wir sehen jedenfalls, daß entsprechend diesen Anschauungen bei der wirklichen Tumorbildung zwei ganz verschiedene Momente in Betracht kommen:

1) die primäre Entstehung der carcinomatösen Zellumänderungen, und

2) das Auswachsen dieses originären Kleingebiets modifizierter Zellen zu einem wirklichen Tumor. Diese Bedingungen des Beginns und Fortschreitens sind ganz voneinander verschieden. Es liegen hier die Verhältnisse etwa wie bei der Tuberkulose. Eine Zuführung von Tuberkelbacillen ist natürlich die notwendige Voraussetzung der entstehenden Tuberkuloseerkrankung, aber es ist glücklicherweise durchaus nicht notwendig, daß sich an jede Zufuhr der Tuberkelbacillen eine fortschreitende Erkrankung anschließen muß.

Durch die experimentelle Transplantation können wir den ersten Akt, nämlich die Entstehung der Tumorzelle eliminieren, indem wir das fertige und vermehrungsfähige Agens direkt dem Organismus zuführen.

1) Verhdl. d. pathol. Gesellsch. zu Breslau, 1904.

Wir sehen dann aber, daß gewöhnlich der Organismus durchaus nicht geeignet ist, diese Tumorzellen in entsprechender Weise zur weiteren Entwickelung zu bringen; es fehlt also gewöhnlich die Bedingung für die Proliferation. Diese Divergenz der beiden Konditionen tritt auch in scharfer Weise darin zu Tage, daß man gar nicht so selten eine vollkommen spontane Rückbildung primärer Mäusegeschwülste beobachtet. Unsere eigenen Erfahrungen hierüber beziehen sich auf 7 linsen- bis bohnengroße Tumoren, die in Zeiträumen von 14 Tagen bis 3 Monaten vollkommen und dauernd geschwunden sind. Die Frequenz des Carcinoms ist daher durchaus nicht nur von der Anwesenheit eines hypothetischen Infektionserregers und der Möglichkeit, denselben zu acquirieren, abhängig, vielmehr spielt hier eine sehr große und nach meiner Ansicht überwiegende Rolle die Resistenz des normalen Organismus, die ihrerseits von vielen Faktoren, Abstammung und Rasse, Art der Haltung und Ernährung etc., abhängig sein kann, wie das auch Jensen schon in seinen ersten Arbeiten angenommen hat. Experimentell einen tieferen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, schien mir zunächst wichtig und geboten.

Im wesentlichen unterliegt die Transplantation der Tumorzelle denselben Gesetzen, die für die Uebertragung von Körperzellen überhaupt gültig sind, indem eine dauernde Anheilung nur bei Tieren der gleichen oder phylogenetisch nahestehenden, die Möglichkeit der Bastardierung zulassenden Species erzielt wird. Dementsprechend sind auch die zahlreichen Versuche meines früheren Mitarbeiters, Herrn Dr. Sticker, Menschentumoren auf die verschiedenen Laboratoriumstiere, Hund, Meerschweinchen etc., zu übertragen, ohne Ausnahme resultatlos verlaufen. Ebensowenig ist es Prof. Metschnikoff, wie er mir jüngst mitteilte, jemals gelungen, maligne Geschwülste des Menschen auf anthropoide Affen zu verpflanzen. Impft man dagegen eine Ratte mit einem unserer Sarkome, so sieht man schon in den allerersten Tagen einen schnell wuchernden Tumor sich bilden, der bis ungefähr zum 6. Tage zunimmt. Zu dieser Zeit bietet die Geschwulst ein sehr charakteristisches Aussehen. Der meist langgestreckte wurstförmige Tumor fühlt sich derb an und besteht aus einem mächtigen Geschwulstmantel, der sackförmig den Rest der nekrotischen Impfmassen umschließt. Histologisch ist weder in Form und Anordnung der Zellen, noch in dem Reichtum an Mitosen ein irgendwie nennenswerter Unterschied gegenüber einem gleichaltrigen Mäusetumor nachzuweisen. Auch das Carcinom ist, obwohl in beschränktem Maße, fähig, im Rattenorganismus zunächst zu wuchern, und das Gleiche gilt von künstlichen Mischungen von Carcinom und Sarkom.

In einer früheren Arbeit ist bereits mitgeteilt worden, daß man durch derartige Mischungen bei Mäusen mit Leichtigkeit Mischgeschwülste von dem Bau des Carcinoma sarcomatodes v. Hansemann erzeugen

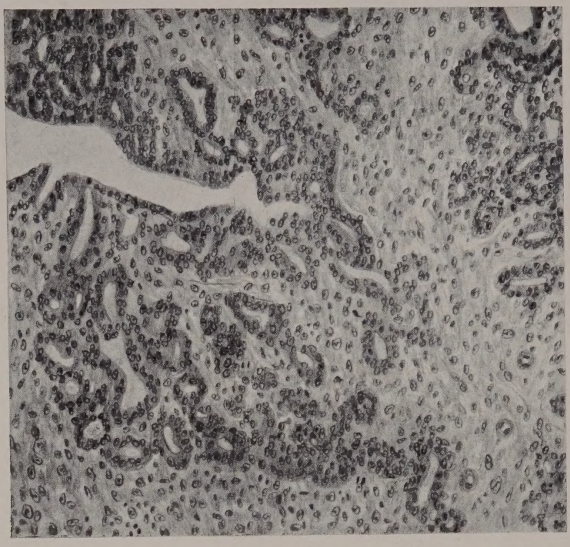

Fig. 1.

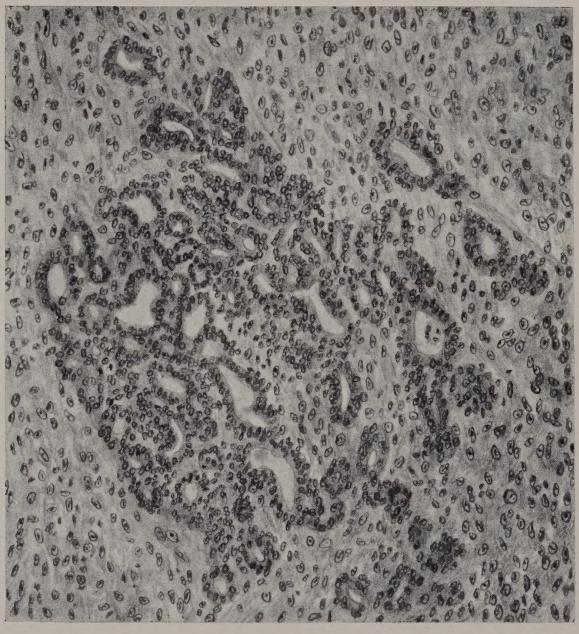

Fig. 2.

kann, die sich jedoch schon in zwei Impfgenerationen von Carcinom vollkommen reinigen. Das histologische Bild ist nun absolut das gleiche, wenn ein solcher Mischtumor auf der Ratte erzeugt wird. Die nebenstehende Tafel zeigt zwei aus demselben Impfbrei hervorgegangene Mischgeschwülste; Fig. 1 entspricht dem auf der Maus, Fig. 2 dem auf der Ratte gewachsenen Tumor. Weder in der Struktur noch in der quantitativen Zusammensetzung der Komponenten ist irgend ein Unterschied zu bemerken.

Die durchgreifende Divergenz, die zwischen der Transplantation eines Mäusetumors auf Maus und Ratte besteht, tritt erst im späteren Verlauf in die Erscheinung. Während nämlich bei der Maus der Tumor stetig weiterwächst, erreicht die Wuchskraft bei der Ratte schnell, und zwar nach etwa einer Woche, ein Ende. Die Tumorzellen werden nekrotisch und entweder resorbiert oder nach außen abgestoßen [1]).

Zu einer Erklärung dieser interessanten Tatsache führen folgende Versuche. Impft man einen auf dem Höhepunkt seiner Ausbildung befindlichen Rattentumor auf eine zweite Ratte, so geht er hier überhaupt nicht an, während er in diesem Moment auf die Maus übertragen, in gänzlich unveränderter Weise weiterwächst. Man kann derartige Zickzackimpfung Maus-Ratte-Maus-Ratte u. s. w. beliebig lange fortsetzen, ohne daß die Wuchskraft des Tumors im mindesten beeinträchtigt würde.

Zunächst könnte daran gedacht werden, daß die Unfähigkeit der Tumorzellen, im Rattenorganismus dauernd zu wuchern, auf einer natürlichen Immunität der Ratte beruht, also auf Antikörpern, die direkt abtötend auf die Mäusezellen einwirken. Diese Annahme ist jedoch ohne weiteres zurückzuweisen, da sich mit ihr das anfängliche, den Tumorcharakter durchaus wahrende üppige Wuchern der auf die Ratte geimpften Geschwulstzellen absolut nicht erklären ließe. Die zweite Annahme wäre die, daß sich diese Antikörper erst durch Resorption der Tumorzellen bildeten, die Ratte mithin aktiv gegen die Zellen immunisiert würde. Daß dieser Prozeß tatsächlich stattfindet, läßt sich, wie wir weiter unten sehen werden, einwandsfrei beweisen; zur Erklärung der uns momentan beschäftigenden Phänomene reicht er indessen nicht aus, da es unverständlich bliebe, daß die Rückimpfung auf die

1) Ueber ganz ähnliche Versuche, und zwar nach Transplantation normaler Gewebe auf artfremde Tiere, hat bereits Ribbert auf der Naturforscherversammlung zu Breslau berichtet. Es gelang diesem Forscher nämlich, an Hautstückchen des Menschens und des Meerschweinchens, die in subkutane Taschen des Kaninchenohres gebracht waren, zunächst eine nicht unerhebliche Zellproliferation zu konstatieren, die etwa 4—5 Tage anhielt. Die von R. an transplantierten Carcinomstückchen beobachteten Wachstumsvorgänge standen auffallenderweise hinter denen normaler Haut erheblich zurück.

Maus ohne die geringste Schädigung der Proliferationsenergie möglich ist.

Viel näher liegt folgende Annahme, die ich zunächst an einem bakteriologischen Beispiel exemplifizieren möchte. Will man aus einem Sputum Imfluenzabacillen isolieren, so pflegt die erste Kultur ohne weiteres anzugehen; ebenso gelingt es ab und zu, noch einmal eine Abimpfung der Ausgangskultur zu erreichen; dagegen versagen weitere Passagen stets, wenn man nicht für die späteren Kulturen Blutagarröhrchen verwendet. Mit diesen kann jedoch die Kultur, wie Pfeiffer gezeigt hat, beliebig lange fortgepflanzt werden. Für das Wachstum der Influenzabacillen ist also neben den gewöhnlichen Nährmaterialien, wie sie im Nähragar enthalten sind, und wie sie auch für das Wachstum der überwiegenden Mehrzahl von Bakterien vollkommen ausreichen, ein spezifisches „Incitament" notwendig. Bei der ersten Abimpfung ist durch die Beimengung des hämorrhagischen Sputums diesem Bedürfnis Genüge getan; hat sich aber dieser Vorrat erschöpft, so ist das Wachstum der Influenzabacillen unmöglich. Aehnlich stelle ich mir die Verhältnisse vor, wenn man Mäusetumoren auf Ratten überträgt. — Um einen Nährstoffmangel im banalen Sinne kann es sich nicht handeln, denn dagegen spricht das geradezu üppige Anwachsen innerhalb der ersten Woche. Der Rattenorganismus enthält somit nicht nur keinen Antistoff gegen die Carcinomzelle, sondern er führt derselben Nährmaterialien in der reichlichsten Weise zu, die eine starke Proliferation ermöglichen. Aber offenbar ist zum dauernden Wachstum der Zelle die Anwesenheit und die Zufuhr dieser banalen Nährstoffe nicht ausreichend; ebenso wie der Influenzabacillus noch einer geringen Menge Hämoglobins bedarf, ebenso bedarf offenbar das Mäusecarcinom eines bestimmten spezifischen X-Stoffes, der nur im Mäuseorganismus vorkommt, und von dem durch die Impfung eine gewisse Menge in die Ratte übertragen wird. Proportionell der Menge dieses mit dem Impfmaterial eingeführten Stoffes wächst der Tumor. Ist aber der Vorrat erschöpft, so gelingt die Weiterzüchtung der Geschwulst nur, wenn man sie in einen Organismus bringt, der den Stoff X enthält, i. e. die Maus, nicht aber die Ratte. Ich möchte also die natürliche Immunität der Ratte auf den Mangel eines unentbehrlichen Wuchsstoffes zurückführen und sie daher im Gegensatze zu den gewöhnlichen Formen der aktiven und passiven Bakterienimmunität als eine atreptische bezeichnen (von τρέφω = ernähren).

Eine ähnliche, wenn auch weniger präzis formulierte Anschauung vertritt Ribbert, wenn er sagt (Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft, Breslau 1904, S. 105):

„Alle Versuche zeigen also, daß die fremden Epithelien eine Zeitlang die für sie erforderlichen Lebensbedingungen finden, daß also irgend welche schädlichen Einwirkungen sich zunächst nicht auf sie

geltend machen. Man wird das anfängliche Wachstum und das spätere Absterben so deuten dürfen, daß die Epithelien anfangs noch in sich genügende Nährstoffe haben, um sich vermehren zu können. Dabei müssen sie freilich, da sie an Masse nicht unerheblich gewinnen, dem Organismus, in dem sie sich befinden, indifferente Stoffe, zum mindesten Wasser, daneben aber auch Sauerstoff entnehmen. Erst wenn sie aus Mangel an eigenem Material auch die Nährsubstanzen des sie beherbergenden Körpers in Anspruch nehmen müssen, sterben sie ab, weil sie diese nicht zu verwerten vermögen."

Auch aus diesen Versuchen folgt also ohne weiteres, daß schädliche, direkt abtötende Stoffe in dem Organismus des artfremden Tieres, auf das die Impfung erfolgte, nicht vorhanden sein können. Andererseits ist jedoch das Wachstum der transplantierten Gewebe in den Ribbertschen Experimenten offenbar ein zu geringes, um eine zutreffende Vorstellung von dem Ernährungsanteil zu geben, den der artfremde Organismus den überimpften Zellen liefert. In dieser Beziehung lassen unsere Erfahrungen wesentlich tiefer sehen. Nach meiner Ansicht ist es ganz unmöglich, daß für eine so üppige, den Tumorcharakter in vollem Umfange wahrende Zellproliferation, wie sie in den ersten 8 Tagen im Körper der Ratte beobachtet wird, entsprechend der Anschauung von Ribbert eine Zuführung von Wasser und Sauerstoff genügen soll. Ich bin vielmehr der Ueberzeugung, daß eine viel weitergehende Assimilation der von der Ratte gelieferten Nährsubstanzen stattfindet. Es fehlt eben nur ein ganz bestimmter Stoff, der vermutlich nur in geringer Menge vorhanden zu sein braucht, um eine dauernde Zellproliferation zu gewährleisten. Außerdem war es natürlich ganz ausgeschlossen, daß Ribbert auch das Experimentum crucis machte, das der atreptischen Immunitätstheorie erst den Halt und die innere Berechtigung verleiht, nämlich die Weiterimpfung auf ein zweites artfremdes Tier und Rückimpfung auf die gleiche Species. Ribbert hat daher nur eine seine Beobachtungen erklärende Vermutung, aber keine wissenschaftlich gestützte Hypothese aufstellen können.

Daß neben der atreptischen Immunität auch eine aktive Rattenimmunität vorkommt, ergibt sich aus folgendem Versuch: Impft man Ratten, die schon einmal geimpft waren, nach entsprechender Zeit ein zweites Mal mit demselben Tumor, so ist das Resultat von Anfang an negativ (s. Tabelle 5). Die Erfolglosigkeit dieser zweiten Impfung kann nur auf einer aktiv erworbenen Immunität beruhen, also auf einer Antikörperbildung, die durch Resorption der Tumormassen zu stande gekommen ist.

Um eine andere Form der Atrepsie dürfte es sich bei denjenigen Versuchen handeln, die zur Erklärung der Seltenheit makroskopischer Metastasen bei den Mäusen angestellt wurden. Allerdings ist durch die schönen Untersuchungen Haalands erwiesen, daß mikroskopische

Metastasen in den Lungen in etwa 30 Proz. aller Fälle angetroffen werden; immerhin bleibt es auffallend, warum sich dieselben nur so selten zu makroskopisch sichtbaren Knoten entwickeln.

Ahmt man die Metastasenbildung im Versuch in der Weise nach, daß man Tiere, die mit einem schnell wachsenden Tumor erfolgreich vorgeimpft sind, nach 8—10 Tagen mit demselben oder einem anderen Tumor nachimpft, so geht diese zweite Impfung bis auf wenige Ausnahmen nicht an (s. Tabelle 4). Am einfachsten erklärt sich diese Erscheinung damit, daß der gut vaskularisierte erste Tumor, der bei seinem Riesenwuchs gleichsam mit tausend Mäulern Nahrung schöpft, die für sein Wachstum notwendigen Nährsubstanzen so vollkommen dem Blute entreißt, daß für die unter viel ungünstigeren Ernährungsbedingungen befindlichen sekundär verimpften, ebenso wie für die embolisch verschleppten Zellen keine für ihr weiteres Wachstum genügende Menge übrig bleibt. Ich betrachte daher die Seltenheit der natürlichen Metastasen und das Versagen der sekundären Nachimpfungen als ein Zeichen einer anderen Form der Atrepsie. Im besten Einklange steht damit die Tatsache, daß bei ganz langsam wachsenden Tumoren, z. B. bei Chondromen, doppelseitige Tumoren gelegentlich beobachtet werden. Je langsamer ein Tumor wächst, um so weniger Nährsubstanzen braucht er eben zu assimilieren, um so günstiger liegen also die Bedingungen für das Wachstum der nachgeimpften Zellen. Das Ausbleiben makroskopischer Metastasen spricht daher durchaus nicht gegen den bösartigen Charakter dieser Geschwülste, sondern ist eben der Ausdruck einer besonderen Form der Malignität, die durch eine kolossale Wachstumsenergie bedingt ist.

Ueber die Ursachen der ersten Entstehung der primären, zum Carcinom überleitenden Zellveränderungen wissen wir nichts. Ist dieselbe aber einmal eingetreten, so kann sie nur zur Tumorbildung führen, wenn die modifizierten Zellen in der Lage sind, die notwendigen Nährmaterialien in genügender Menge heranzuziehen. Nun ist es ja ohne weiteres klar, daß wohl zum größten Teile die Substanzen, die das Wachsen der Carcinomzelle bedingen, auch von den Zellen der Körpergewebe assimiliert werden können, oder, wenn wir das im Sinne meiner Seitenkettentheorie ausdrücken wollen, daß die dem Zellwachstum dienenden, also rein assimilatorischen Rezeptoren der Carcinomzellen zum Teil wenigstens identisch sind mit denen anderer Körpergewebe. Die Verteilung der Nährsubstanzen des Körpers in den verschiedenen Organen wird nun, wenn wir einen bestimmten bindungsfähigen Stoff ins Auge fassen — und nur um assimilationsfähige Stoffe handelt es sich beim Wachstum der Zelle — reguliert

1) durch die Zahl der in einzelnen Zellen sitzenden Rezeptoren und
2) durch die Avidität derselben.

Es ist wohl im Sinne einer zweckmäßigen Oikologie anzunehmen,

daß hier zwischen den einzelnen Organen bestimmte Beziehungen vorhanden sind, und die Rezeptoren der verschiedenen Organe eine feine Abstufung ihrer Avidität zeigen, die im normalen Organismus wohl stets nach gleichbleibenden Prinzipien verlaufen muß. Entsteht nun eine Tumorzelle, so wird ein übermäßiges Wachstum nur erreicht werden können, wenn die Rezeptoren dieser Zelle eine relativ höhere Avidität gegenüber den betreffenden Stoffen besitzen. Nur unter diesen Bedingungen wird die primäre Zellumänderung von einer Tumorbildung gefolgt sein. Wenn wir nun aber einen Primärtumor auf zahlreiche Mäuse übertragen und sehen, daß er bei keinem dieser Tiere angeht, so werden wir nach meiner Ansicht daraus folgern, daß gegenüber dem Durchschnittsorganismus der Mäuse die transplantierte Tumorzelle keine höhere Avidität der Rezeptoren besitzt. Wir kommen also zum Schluß, daß das Wesen der Tumorentstehung hier — natürlich von den oben angedeuteten Ursachen der ersten Zellveränderungen abgesehen — in einer ganz allgemein eingetretenen Aviditätsverminderung der betreffenden Rezeptorenapparate des ganzen Organismus resp. bestimmter Systeme bedingt ist, und daß diese an letzter Stelle die Ursache des Krebswachstums bildet. Eine Schädigung des Gesamtorganismus braucht an diese Rezeptorenschwäche nicht im mindestens geknüpft zu sein, wenn nur die relativen Verhältnisse, die zwischen den einzelnen Organen bestehen, hierbei keine Aenderung erfahren haben.

Man kann sich das Verständnis der hier in Betracht kommenden Verhältnisse durch folgendes grobsinnliche Beispiel erleichtern: Ein Bäckerjunge verteilt in dem ihm zugewiesenen Rayon täglich die Brote in der gleichen Weise. Ob er die Verteilung etwas schneller oder langsamer vornimmt, ist für die Aufrechterhaltung des Betriebes von untergeordneter Bedeutung. Eine wirkliche Schädigung des Betriebes tritt nur dann ein, wenn ein Eindringling, falls er sich als der stärkere erweist, einen Teil der Brote an sich reißt. Die langsamere Verteilung der Brote würde der allgemeinen, aber proportionell gleichen Aviditätsverringerung der Körperzellen gegen die Nährstoffe entsprechen, während den den Betrieb störenden Eindringling das plötzlich auftretende avidere Carcinom repräsentiert, das durch Abfangen eines bestimmten Quantums der Nährsubstanzen eine Schwächung des Organismus herbeiführt.

Zu meiner Genugtuung ersehe ich aus den erst nach meinem Berliner Vortrage zu meiner Kenntnis gelangten Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft zu Meran, daß auch Albrecht, der die einschlägigen Fragen scharf durchdacht hat, ganz ähnliche Anschauungen über den Zusammenhang der Tumorbildung mit der Avidität der Zellen zu den Nährsubstanzen vertritt. Albrecht legt ein Hauptgewicht auf die gegenüber den Körperzellen vermehrte Avidität der zur Geschwulst auswachsenden Zellen und ist speziell der Ansicht, daß die

Assimilation der Tumorzellen nicht nur im gewöhnlichen Sinne gesteigert, sondern auch wesentlich verändert ist, so daß eine Bindung der aufgenommenen Stoffe auf längere Zeit stattfindet, bis eine für die Teilung der Zellen genügende Menge aufgespeichert ist.

Ich befinde mich also in Uebereinstimmung mit Albrecht in der Annahme eines Differentials der Avidität zwischen den Tumor- und den Körperzellen. Die Frage, ob dieses Differential, wie Albrecht glaubt, auf einer Aviditätssteigerung der Tumorzellen, oder, wie ich für die schwach virulenten Spontantumoren annehme, auf einer Aviditätsverminderung der Körperzellen beruht, ist natürlich nur auf experimentellem Wege zu entscheiden. Selbstverständlich wird man in den Fällen, in denen der Primärtumor mit nahezu maximaler Impfausbeute übertragen werden konnte, wie es Michaelis geglückt ist, anzunehmen haben, daß hier die überimpften Spontantumoren an und für sich schon eine hohe Avidität besessen haben. Ob dieselbe von Anfang an bestand oder erst durch Akkomodation erworben wurde, bleibt eine offene Frage.

Von diesem Standpunkte aus erklären sich auch die Erfahrungen von L. Michaelis, Borrel und Bashford, daß nämlich der sicher nicht maximal virulente Jensensche Stamm zunächst nur auf dänischen Mäusen gut angeht, weniger dagegen auf deutschen, französischen und englischen. Erst bei weiteren Transplantationen hört dieser Unterschied auf. Die Erklärung dieser Erscheinung ist eine sehr naheliegende. Die Virulenzsteigerung der Tumoren beruht nach meiner Ansicht zu einem großen, wenn nicht ausschließlichen Teile darin, daß die Avidität der Rezeptoren ad maximum gesteigert ist. Derartige Tumoren gehen dann infolge dieser maximalen Avidität fast bei allen Tieren gleichmäßig an, ja, sie wachsen auch primär bei Ratten üppig, während der Jensensche Tumor hier überhaupt nicht zum Anwachsen gebracht werden konnte. Ich sehe deshalb das Wesen der Virulenzsteigerung in einer durch künstliche Auslese erzeugten Erhöhung des Rezeptorenapparates ad maximum, der die Bedingungen der normalen Atrepsie aufhebt. Diese Anschauung erklärt auch vielleicht die Häufigkeit des Carcinoms im vorgeschrittenen Alter, das ja vielfach mit einer Verminderung der vitalen Funktionen verknüpft ist.

Soviel über die Anschauungen, die ich über das Wesen der natürlichen Resistenz der Mäuse auf Grund der Versuche mir gebildet habe. Die große Bedeutung dieser Frage und die Notwendigkeit, eine Erklärung hierfür zu suchen, ist natürlich schon von früheren Forschern, insbesondere von Borrel, in schärfster Weise erkannt worden, der in der Lösung dieser Frage geradezu den Schlüssel des Carcinomproblems sah. Die von mir gegebene Erklärung steht in bester Harmonie mit den Anschauungen einer großen Reihe von Pathologen, die die konstitutionelle Seite der Carcinomerkrankung immer und immer wieder in

den Vordergrund geschoben haben. Ob diese Konstitutionsänderung vererbbar ist, ob und durch welche Umstände sie künstlich erzeugt werden kann, das wird hoffentlich auch in Bälde auf dem Wege des Experiments zur Entscheidung gebracht werden können, da die zu Grunde liegende Aviditätsverringerung der experimentellen Erforschung zugängig ist. In der verschiedenen Virulenz der einzelnen Tumorstämme, also in der positiven Impfausbeute bei Uebertragung auf normale Tiere ist gewissermaßen ein Indikator gegeben, um den Einfluß der den Organismus schwächenden Momente auf den Erfolg der Impfung zahlenmäßig bestimmen zu können. Wenn wir z. B. 4 Tumoren haben, deren Impfausbeute bei normalen Tieren 0, 25, 50 und 75 Proz. ist, so wird man ohne weiteres erkennen können, ob Mäuse, die bestimmten Einflüssen unterworfen waren, eine gleichmäßige Aenderung der Impfausbeute nach der positiven oder negativen Seite hin zeigen. Erst wenn diese Verhältnisse eingehend erforscht sind, und erst wenn wir wissen werden, ob es überhaupt möglich ist, die Aviditätsverhältnisse der Körperzelle im positiven Sinne zu beeinflussen, wird es möglich sein, aus dieser Anschauung therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Solange dieses nicht der Fall ist, müssen wir einen näherliegenden Weg, den der Immunisierung, ins Auge fassen. Jensen hat das Verdienst, als erster diese Frage experimentell in Angriff genommen zu haben, indem er einerseits bei Kaninchen ein Immunserum erzeugte und andererseits Mäuse mit abgetötetem Krebsmaterial immunisierte. Mit bekannter Vorsicht und Zurückhaltung hat sich Jensen über seine Versuche geäußert, indem er sagt: „Es scheint möglich zu sein, gesunden Mäusen eine aktive Immunität beizubringen; es scheint ebenfalls die Möglichkeit vorhanden zu sein, Mäuse, die schon durch Impfung kleine Geschwülste bekommen haben, zu immunisieren, mit dem Resultate, daß das Geschwulstgewebe zerfällt und resorbiert wird. Es ist ferner möglich, durch Einimpfung gequetschter Geschwulstmassen auf Kaninchen und andere Tiere ein spezifisches Heilserum darzustellen, dagegen ist es nicht möglich gewesen, Methoden zu finden, die ein sicheres Resultat garantieren."

Trotzdem über diese Frage sicher viel gearbeitet wurde, ist nur relativ wenig publiziert worden. So berichtet Clowes, daß Mäuse, bei denen Tumoren spontan zur Resorption gelangen, in ihrem Serum carcinomfeindliche Stoffe enthalten. Allerdings lassen sich gegen die Deutung dieser Versuche mancherlei Einwendungen machen. Ein so ausgezeichneter Untersucher, wie mein früherer Mitarbeiter Leonor Michaelis, der Mäuse mit Carcinommaterial, das mit Chloroform abgetötet wurde, behandelte, hat nie eine Andeutung von Immunität erhalten. Die immunisierten Mäuse reagierten auf eine folgende Impfung mit lebenden Krebszellen genau so, wie die nichtbehandelten.

Dieser Widerstreit der Experimentatoren ist wohl die Hauptschuld

gewesen, daß in weiten Kreisen der Aerzte und des Publikums den anfänglich hochgespannten Hoffnungen, welche man dieser ganzen Richtung entgegenbrachte, eine gewisse Skepsis gefolgt ist. Einen deutlichen Ausdruck findet diese Entmutigung darin, daß ein so ausgezeichneter Forscher wie Ribbert in seinem neuesten Geschwulstwerke die Serumtherapie der Carcinome überhaupt nicht erwähnt, sondern auf Arsenik und ähnlich wirkende Stoffe zurückgreifen will.

Unzweifelhaft ist die Unsicherheit der bisherigen Resultate in erster Linie darauf zurückzuführen, daß alle früheren Forscher mit Tumoren von nicht maximaler Virulenz gearbeitet haben. Ich war daher von vornherein bemüht, nur vollvirulentes Material zu verwenden, das in 90 bis 100 Proz. der Fälle anging, und dessen Virulenz durch eine große Anzahl von Kontrollimpfungen für jeden Einzelfall bewiesen wurde.

Im Gegensatze zu meinen Vorgängern, die chemisch abgetötetes Carcinomgewebe verwandten, habe ich an erster Stelle einen anderen Modus der Immunisierung versucht, welcher sich der Methode der Impfung mit einem abgeschwächten Virus anschließt. Wie schon oben bemerkt wurde, ist das spontane Carcinom einer Maus gegenüber den gewöhnlichen Mäusen ein durchaus unschuldiges Agens, indem gewöhnlich von 100 Impfungen etwa 2 Proz. angehen. Wählt man aber gar hämorrhagische Tumoren, die so häufig vorkommen, so ist die Chance, daß diese Impfung Carcinom auslösen könnte, noch eine weit geringere; ich würde sie nicht höher als $^1/_5$ Proz. schätzen. Wenn man nun Mäuse, die eine solche Impfung durchgemacht haben, nach einiger Zeit mit unserem hochvirulenten Material nachimpft, so kann man sich leicht davon überzeugen, daß dieselben in der überwiegenden Anzahl sich als immun erweisen. Die Zahlen schwanken in einzelnen Versuchen von 66—94 Proz. (s. Tabelle 1). Diese Schwankungen können nicht überraschen, da die einzelnen Versuche in der zeitlichen Anordnung, in der Menge des zugeführten Carcinombreies variieren und von manchen Wechselfällen des Experiments, wie Eiterungen etc., abhängig sind. Aber einen starken immunisatorischen Effekt schon einer einmaligen Injektion habe ich nie vermißt und zweifle nicht daran, daß durch eine Wiederholung der Prozedur ein Vollresultat leicht und sicher zu erzielen ist.

Diese Immunität tritt rasch, schon nach 7 bis 14 Tagen ein und hält wochen- und monatelang an. Ich glaube, daß dieses Resultat, das ich im Laufe von mehr als einem Jahre immer und immer wieder konstatieren konnte, ein außerordentlich erfreuliches ist. Einen noch besseren Erfolg erzielt man, wenn man aus den Impfserien, die mit virulentem Carcinom erhalten sind, diejenigen Mäuse, bei denen die erste Impfung nicht angegangen ist, nachimpft. Man wird dann stets sehen, daß diese Tiere auf diese zweite Impfung nur ausnahmsweise reagieren (s. Tabelle 2).

In dem Resultat der Nachimpfungen unterscheiden sich unsere Versuche mit Krebsmaterial prinzipiell von den oben schon erwähnten Experimenten von Wilms mit Hühnerembryonenbrei. Während nämlich eine einmalige Impfung mit Carcinom häufig schon eine Immunität verleiht, unter keinen Umständen aber durch eine zweite Impfung mit gleichvirulentem Material ein besseres Haften des Tumors erzielt wird, konnte Wilms konstatieren, daß mit wiederholten Embryonenimpfungen die Chancen des Anwachsens sich jedenfalls nicht verringern. Diese Differenz erklärt sich offenbar daraus, daß die Rezeptoren der embryonalen Zellen durchaus identisch sind mit denen der Zellen des erwachsenen Tieres, dem der Impfbrei injiziert wird, während in den Carcinomzellen ein Teil der Rezeptoren eine Veränderung erlitten hat, die die Möglichkeit der Antikörperbildung zuläßt. Daß solche Aenderungen des Rezeptorenapparates auch sonst vorkommen, ergibt sich aus zwei Erfahrungen der letzten Zeit. Die eine bezieht sich auf das von Koch erforschte Küstenfieber. Da diese Krankheit durch Transfusion selbst mehrerer Liter eines an Parasiten reichen Blutes auf gesunde Tiere nicht übertragen werden kann, so suchte Koch durch derartige Transfusionen ein Antiserum herzustellen, das in der Tat schon in kleinen Dosen die Parasiten des kranken Tieres abtötete, aber praktisch deswegen nicht zu verwenden war, weil es gleichzeitig auch hämolytisch auf die Blutkörperchen des kranken Tieres wirkte, während bei gesunden Tieren von viel höheren Dosen des Serums keine Hämolyse ausgelöst wurde. Offenbar ist also hier durch die Krankheit eine Aenderung des Rezeptorenapparates der roten Blutkörperchen erfolgt, die im gesunden Organismus zur Bildung von Antikörpern führte, welche nun ihrerseits hämolytisch auf die Blutkörperchen des kranken, aber nicht des gesunden Tieres wirken.

Eine zweite Analogie bietet die in ganz jüngster Zeit von Obermayer und Pick[1]) gefundene interessante Tatsache, daß mit dem durch Jodierung, Nitrierung oder Diazotierung gewonnenen Eiweißderivaten Immunpräzipitine erhalten werden, die nunmehr ohne Rücksicht auf die Artspezifität ausschließlich mit den entsprechend substituierten Eiweißkörpern reagieren. Die Einführung einer bestimmten Gruppe ruft also hier eine Veränderung des Moleküls hervor, durch die die Artspezifität mit einem Schlage aufgehoben wird, während andere Gruppen, die vorher nicht reaktionsfähig waren, eine starke Avidität erlangen, derart, daß sie nun von bestimmten Gruppen im Organismus spezifisch nach Art von Antigenen verankert werden können. Solche Vorgänge sind in der Chemie häufig und genau studiert. So ist z. B. im Toluol die Methylgruppe gewöhnlich nicht reaktionsfähig. Wenn man jedoch durch

1) Verhandlungen der morphologisch-physiologischen Gesellschaft zu Wien, 30. Januar 1906.

Nitrierung Nitrogruppen in den Benzolring einführt, so wächst mit der Zahl der eingeführten Nitrogruppen die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe, so daß sie nunmehr im stande ist, mit doppelt gebundenem Sauerstoff, wie z. B. in Aldehyden, Nitrosoverbindungen etc. chemische Verbindungen einzugehen.

Wer die Literatur der letzten Jahre verfolgt hat, mußte erwarten, daß bei der Immunisierung gegen Carcinom dieselbe Spezifität herrscht, wie bei den Cytotoxinen, überhaupt. Dementsprechend ist auch von bewährtester Seite, wie z. B. von Borrel, betont worden, daß im konkreten Falle für einen immunisatorischen Heilerfolg die Verwendung einer gleichartigen Geschwulst, ja sogar desselben operativ gewonnenen Tumors von entscheidender Bedeutung sein dürfte. Wenn sich auch diese Borrelsche Anschauung bei dem menschlichen Carcinom möglicherweise als richtig herausstellt, so haben doch meine Untersuchungen an Mäusen eine sehr viel weitergehende Immunisierungsmöglichkeit ergeben.

Diese wichtige Frage nach der Spezifität der Carcinomimmunisierung kann nämlich mit wenig Worten dahin beantwortet werden, daß im allgemeinen eine Vorimpfung mit einem Carcinom sowohl gegen alle anderen Carcinom- wie Sarkomstämme und ebenso eine Vorimpfung mit einem Sarkom gegen alle übrigen Sarkom- und Carcinomstämme immunisiert. Es handelt sich also hier um eine aktive Immunität, die gleichmäßig gegen Sarkom und Carcinom gerichtet ist.

Die nächste Frage war nun die, wie sich denn das Chondrom gegenüber dieser Immunitätsform verhält. Ich habe eine größere Reihe von einschlägigen Versuchen, die aber noch nicht abgeschlossen sind, angestellt und hierbei doch den Eindruck bekommen, daß bei Tieren, die eine Carcinom- oder Sarkomimmunität besitzen, auch das Chondrom in einem Teil der Fälle — aber wohlgemerkt nur in einem Teil — langsamer oder auch vielleicht gar nicht zum Anwachsen gelangt. Offenbar tritt eine ausreichende Chondromimmunität nur ein, wenn es gelingt, die Sarko-Carcinomimmunität ad maximum zu steigern, und das scheint nicht ganz leicht zu sein. Ich führe aus einem hierher gehörigen Versuch an:

Es wurden am 26. Sept. 18 Mäuse geimpft; 5 von ihnen betrafen Mäuse, die zweimal immunisiert worden waren; eine Maus war einmal mit einem Spontantumor behandelt, 12 waren normale Tiere. Unter den letzteren 13 Mäusen entwickelten sich bei 12 Tieren Chondrome, und zwar bei 9 relativ große Tumoren, bei 3 kleine und langsam wachsende Geschwülstchen. Nur eine einzige Maus blieb von Geschwulstbildung frei. Von den 5 vorimmunisierten Mäusen war bei der einen Maus im Oktober ein kleiner Tumor vorhanden; sie starb am 13. Dezember als Träger einer kleinen Geschwulst von höchstens Graupengröße. No. 1 ist geschwulstfrei geblieben, während bei No. 3 und 4

sich Ende Januar, also 4 Monate nach der Impfung, und bei No. 2 sogar erst Mitte März ein kleines hirsekorngroßes Knötchen entwickelte, das nur sehr langsam heranwächst und bisher, also in über 7 Monaten, in keinem Falle Linsengröße überschritten hat. Ich glaube, aus diesem Versuch auf die Erreichung einer effektiven Chondromimmunität schließen zu dürfen. Sehr wichtig erscheint mir die Tatsache, daß bei zwei immunisierten Mäusen sich erst nach 4 Monaten die ersten Anfänge der Chondrombildung gezeigt haben. Am einfachsten wird man das so erklären, daß nach dieser langen Zeit die Immunität abgenommen hatte und nunmehr die noch vorhanden gebliebenen Chondromreste die Möglichkeit hatten auszuwachsen. Wir sehen hier ein weiteres Moment zu Tage treten, welches bei der Transplantation eine große Rolle spielt, nämlich die Lebenszähigkeit der eingeführten Zellen. Das tardive Wachstum zeigt, daß die Chondromzellen 4—6 Monate subkutan gewissermaßen ein vita latens geführt haben — wie wir es den abgesprengten Keimen, die nach Cohnheims Theorie die Grundlage der Carcinose darstellen, zuschreiben müssen — und erst zur Aktivität gelangt sind, nachdem durch Verringerung der Immunität für sie die Wachstumsmöglichkeit gegeben war. Die Lebenszähigkeit der Carcinomzellen, die wir subkutan eingeführt haben, hängt sehr von dem angewandten Stamme ab. Bei den von grauen Mäusen stammenden Primärtumoren und deren ersten Abimpfungen entwickeln sich — natürlich ebenfalls bei grauen Mäusen — kleinste Tumoren erst nach vielen Wochen. Man wird daher diesen Zellen eine relativ hohe Lebenszähigkeit zuschreiben müssen. Dagegen sind die Zellen unserer angezüchteten hochvirulenten Carcinome relativ fragil; was sich nicht in den ersten 8 Tagen entwickelt, geht gewöhnlich in toto zu Grunde und gibt keinen Anlaß zu tardiver Tumorbildung.

Von Interesse ist eine von uns gemachte Beobachtung, daß sich Tumorzellen nach einem 2-jährigen Aufenthalt im Kältespind bei 8 bis 12° unter Null noch als transplantabel erwiesen haben. Allerdings konnten wir unter 60 Impfungen dieses überraschende Resultat nur ein einziges Mal erzielen. In diesem Falle wuchs jedoch der Tumor in 2 Monaten zu dem Umfang einer Kirsche. Mikroskopisch ließ er neben ausgedehnten Degenerationen ein durchaus solides alveoläres Carcinom erkennen, das dem Typus der Ausgangsgeschwulst vollkommen entsprach. Die Beobachtung ist um so bemerkenswerter, als die bisher vorliegenden Erfahrungen an überlebenden normalen Geweben, namentlich Haut — wie unter anderem aus den Arbeiten von Wentscher und Flörcken hervorgeht, eine höchstens nach Wochen zählende Konservierungsfähigkeit bewiesen haben. Ob mit dem Zeitraum von 2 Jahren die Grenze der Zellvitalität unter den von uns gewählten Bedingungen erreicht ist, bleibt um so mehr eine offene Frage, als wir bei unseren Versuchen, sowohl beim Einfrieren als auch Auftauen in wenig vorsich-

tiger Weise vorgegangen sind. Auch die gewählte Temperatur ist durchaus willkürlich gewesen. Ich halte es daher für durchaus möglich, daß bei Anwendung bestimmter Kautelen und der Wahl einer optimalen Temperatur einzelne Zellen noch viele Jahre hindurch zu konservieren sind.

Es kann kein Zweifel sein, daß die Fälle der erworbenen Immunität aktiver sind und auf die Bildung von spezifischen Antikörpern zurückgeführt werden müssen. Der Umstand, daß die Antikörper nicht, wie man das allgemein voraussetzen könnte, streng spezifisch, sondern in gleicher Weise gegen Carcinom und Sarkom, partiell wohl auch gegen Chondrom gerichtet sind, kann vielleicht später praktisch von Bedeutung werden und ist auch theoretisch von größtem Interesse. Im Sinne der Seitenkettentheorie würden wir uns vorstellen können, daß vielleicht den verschiedenartigen Tumorzellen gemeinschaftliche Gruppen zukämen, die als solche für das Zustandekommen der Tumorbildung von größter Wichtigkeit sind. Dieselben Gruppen würden, je nachdem sie an einer Bindegewebszelle oder an einer Epithelzelle sitzen, zu Carcinom oder Sarkom überleiten. Am leichtesten und einfachsten würde man sich die Verhältnisse durch die Vorstellung erklären können, daß diese Tumorrezeptoren diejenigen sind, die die Wuchsstoffe aufzunehmen vermögen. Gerade die letzten Zeiten haben uns höchst interessante Aufschlüsse über die Existenz solcher Wuchsstoffe gebracht. Eine Anzahl der wichtigsten physiologischen Vorgänge, namentlich in der sexuellen Sphäre, zu deren Erklärung früher stets geheimnisvolle reflektorische Nerveneinflüsse herangezogen werden mußten, sind auf bestimmte chemische Substanzen bezogen worden, die einer inneren Sekretion ihre Entstehung verdanken. So führen Shattock und Seligmann aus, daß die sekundären Geschlechtscharaktere von einer inneren Sekretion der Keimdrüse abhängen. Ferner schreibt Fränkel in selbstständiger Verfolgung Bornscher Ideen auf Grund umfassender experimenteller Studien dem Corpus luteum eine innere Sekretion zu, die einerseits der regelmäßigen Menstruation vorsteht und andererseits die ersten Veränderungen der Uterusschleimhaut verursacht, die das Haften und die Einbettung des befruchteten Eies und damit jede weitere Entwickelung erst ermöglicht. L. Pick hat dann weiter für die Erklärung der exzessiven chorioepithelialen Wucherung bei der Blasenmole und beim bösartigen Chorioepitheliom auf eine besonders intensive Luteinproduktion zurückgegriffen und auf die eigenartige „Degeneratio polycystica luternalis“ der weiblichen Keimstöcke aufmerksam gemacht. Hier entsteht also nach den L. Pickschen Auffassungen die bösartige Neubildung unter der Einwirkung der luternalen Wuchsstoffe. Von ganz besonderem Interesse sind die erst jüngst bekannt gewordenen hervorragenden Untersuchungen Starlings, der den Nachweis erbrachte, daß das nur rudimentär angelegte Mammaorgan weiblicher Kaninchen, das

bei jungfräulichen Tieren nur aus geringen Drüsenandeutungen in direkter Umgebung der Warze besteht und keinerlei sekundäre Alveolen erkennen läßt, zu einer der Gravidität entsprechenden Zunahme gelangt, wenn man dem Kaninchen subkutan den Preßsaft von Kaninchenembryomen zuführt. Nach 15 Injektionen in 15 Tagen wurde eine Entwickelung der Brustdrüse beobachtet, die einer 8-tägigen Gravidität entspricht. Wir werden uns den Effekt dieser Wuchsstoffe so vorzustellen haben, daß unter dem Einfluß ihrer Verankerung die Zellernährung eine erhöhte wird, vielleicht unter Bildung zahlreicherer und aviderer Nahrungsrezeptoren.

Nachdem wir gesehen haben, daß die künstlich erzeugte aktive Immunität bei unseren Mäuseversuchen in gewissem Sinne keine engbegrenzte ist, sondern einen weitgehenden Charakter besitzt, so daß man mindestens von einer Pluri-, vielleicht auch von einer Geschwulst-Panimmunität sprechen kann, wird die Frage auftauchen, ob denn auch die natürliche atreptische Immunität der Tiere einen solchen mehr diffusen Charakter besitzt. Die experimentelle Entscheidung dieser Frage ist außerordentlich schwer, jedoch glaube ich, daß vielleicht gewisse Erfahrungen der pathologischen Anatomie in diesem Sinne zu verwerten sind. Bekanntlich trifft man, worauf besonders Albrecht immer wieder die Aufmerksamkeit gelenkt hat, gar nicht selten in demselben Organismus Kombinationen verschiedenartiger Tumoren, zumeist neben anderen Entwickelungsanomalien. Obwohl derartige Fälle ohne weiteres mit der Theorie von Cohnheim zu erklären sind, bleibt doch immer die Frage offen, wie diese Residuen Jahrzehnte, 20, 30, ja 40 Jahre im Organismus lagern können, ohne zur Tumorbildung Anlaß zu geben. In diesem Falle ist es sehr wahrscheinlich, daß das ziemlich gleichzeitige Aufgehen aller versprengten Keimreste durch eine allgemeine Ursache, nämlich durch konstitutionelle Aenderungen des Organismus, veranlaßt ist, die Tumorbildung also in letzter Instanz auf einer Abschwächung der Avidität des Rezeptorenapparates beruht.

Ich glaube daher, daß verlagerte Keime zwar eine sehr große Rolle in der Geschwulstätiologie spielen, aber an und für sich absolut nicht ausreichend sind, um zu Neubildungen zu führen, sondern es gehört nach meiner Ansicht noch ein zweites, allerwichtigstes Moment hierzu: das ist die Herabstimmung des normalen Charakters der Atrepsie. Ich bin überzeugt, daß aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Organismus der fötalen und postfötalen Entwickelung außerordentlich häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, daß Geschwülste auf der Grundlage embryonaler Residuen in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde.

In dem Vorstehenden habe ich nur einem Teil der hier in Frage kommenden Probleme näherzutreten versucht. Die Frage nach den letzten Ursachen der Tumorgenese habe ich nicht aufklären können. Besondere Umstände, die mit irgendwie zwingender Gewalt, oder auch nur mit Wahrscheinlichkeit für den parasitären Standpunkt sprechen, sind mir nicht begegnet, jedoch bin ich weit entfernt, in dieser Frage eine definitive Entscheidung treffen zu wollen. Jedenfalls glaube ich den Beweis erbracht zu haben, daß es für ein praktisches Arbeiten vollkommen ausreicht, wenn man — wie das zuerst JENSEN getan hat — die Carcinomzelle als solche mit einem koloniebildenden Parasiten analogisiert.

Als Hauptresultat meiner Arbeit betrachte ich den Nachweis, daß eine aktive Immunität erreichbar ist und daß sich dieselbe auf eine Reihe verschiedener Geschwülste gleichmäßig erstreckt. Die Tatsache, daß es mir schon jetzt gelungen ist, trotz der Verwendung der denkbar bösartigsten Tumorgeneration bei meinen Versuchen einen durchaus zufriedenstellenden, teilweise sogar glänzenden Immunisierungseffekt zu erzielen, darf dazu ermutigen, unentwegt in der eingeschlagenen Richtung weiter fortzuschreiten. Ich bin überzeugt, daß es bei Verwendung geeignet abgetöteter Materialien und event. bei wiederholter Zuführung derselben möglich sein wird, jederzeit eine volle Immunität aller Versuchstiere zu erreichen.

Wir haben also alle Veranlassung, der weiteren Entwickelung dieser immunisatorischen Fragen hoffnungsvoll entgegenzusehen. Einige beherrschende Bollwerke der Festung sind, wenn ich zu meinem eingangs erwähnten Vergleiche zurückkehren darf, schon in unseren Händen und die anderen werden hoffentlich auch bald folgen, so daß dann die Hauptaufgabe, die Bekämpfung des menschlichen Krebses, mit Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden kann. Glücklicherweise haben sich bei uns in Deutschland, in Amerika, England, kurz überall allererste Kräfte dieser Aufgabe gewidmet, und ich hoffe, daß es den vereinten Anstrengungen gelingen wird, dieses hohe Ziel zu erreichen.

Anhang.

Tabelle I.

Immunisierung mit Spontantumoren.

Dieser Tabelle liegt folgende Versuchsanordnung zu Grunde: Eine Anzahl Mäuse wurden mit einem einzigen oder mit einer Mischung mehrerer spontan entstandener avirulenter, insbesondere hämorrhagischer Tumoren, die erfahrungsgemäß so gut wie niemals transplantabel sind, ohne Erfolg geimpft. Nach einem Zeitraum von 9 Tagen bis 2 Monaten wurden die Tiere mit vollvirulentem Carcinom resp. Sarkommaterial nachgeimpft, während gleichzeitig eine größere Anzahl normaler nicht vorgeimpfter Tiere als Kontrolle dienten. Mit einer einzigen Ausnahme, in der bei der Nachimpfung noch die Hälfte der Tiere Tumoren bekam, schwankt die durch die Vorimpfung erzielte Immunität ungefähr zwischen 60 und 90 Proz., während die Impfung bei den Kontrolltieren in etwa 70 bis 100 Proz. positiv verlief.

Vorimpfung mit Stamm	Zeitintervall	Nachimpfung mit Stamm	Resultat		Kontrolle	
82	32 Tage	11 Carcinom	6 pos.	10 neg.	10 pos.	1 neg.
82	32 „	16 Sarkom	4 „	11 „	17 „	3 „
			10 pos.	21 neg.	27 pos.	4 neg.
84—87	9 Tage	11 Carcinom	1 pos.	5 neg.	26 pos.	1 neg.
84—87	20 „	11 „	5 „	10 „	19 „	4 „
84—87	30 „	11 „	1 „	8 „	13 „	3 „
84—87	37 „	11 „	4 „	4 „	15 „	0 „ [1]
84—87	63 „	11 „	3 „	9 „	14 „	4 „
			14 pos.	36 neg.	87 pos.	12 neg.
89—94	24 Tage	11 Carcinom	4 pos.	43 neg.	9 pos.	3 neg.

Tabelle II.

Nachimpfung von Nullermäusen.

Diese Tabelle umfaßt folgende Versuche: Diejenigen Tiere aus Carcinom- resp. Sarkomserien, bei denen die Impfung erfolglos geblieben ist, und die wir als „Nuller“ bezeichnen, wurden nach etwa 14 Tagen bis $3^1/_2$ Monaten mit vollvirulentem Carcinom- resp. Sarkommaterial nachgeimpft. Es zeigte sich, daß nur in ganz vereinzelten Fällen die zweite Impfung bei diesen Tieren ein positives Resultat ergibt, das unabhängig ist sowohl von der Natur des zuerst, als von der des nachgeimpften Tumors. Nur bei der Vorimpfung mit Tumor 42

1) Die ungünstigeren Resultate dieser Versuchsreihe sind vermutlich auf eine Infektion zurückzuführen, die eine frühzeitige Ausstoßung der Impfmasse bewirkte, noch ehe genügende Mengen zur Resorption gelangt waren.

sowie in geringerem Grade bei der mit Tumor 54 war das Resultat etwas ungünstiger, obwohl auch hier der Unterschied gegen die Kontrollen evident ist. Wahrscheinlich beruht dies etwas differente Verhalten der genannten 2 Stämme darauf, daß in ihrem Rezeptorenapparate gewisse Unterschiede gegenüber dem der anderen Tumorstämme bestehen.

Vorimpfung mit Tumor 5. Carcinom.

Nachgeimpft mit Tumor	Zeitintervall	Resultat		Kontrolle	
11 Carcinom	24 Tage	0 pos.	4 neg.	11 pos.	1 neg.
11 „	$2^1/_2$ Monate	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	3 „	2 „	4 „	5 „	1 „
		2 pos.	14 neg.	34 pos.	3 neg.

Vorimpfung mit Tumor 7. Sarkom.

5 Carcinom	1 Mon.	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 Sarkom	$2^1/_4$ „	2 „	5 „	13 „	3 „
7 „	$2^1/_2$ „	0 „	12 „	12 „	0 „
11 Carcinom	1 „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	1—2 „	0 „	5 „	19 „	9 „
16 „	$1^1/_2$ „	0 „	6 „	5 „	1 „
Sarka „	2 „	0 „	4 „	9 „	5 „
		2 pos.	44 neg.	92 pos.	21 neg.

Vorimpfung mit Tumor 11. Carcinom.

5 Carcinom	$1^1/_2$—2 Mon.	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 „	1 „	0 „	3 „	6 „	2 „
7 Sarkom	70 Tage	2 „	4 „	13 „	3 „
11 Carcinom	1—3 Mon.	0 „	35 „	13 „	3 „
11 „	1 „	1 „	2 „	5 „	3 „
11 „	1 „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	3 „	0 „	6 „	5 „	1 „
Sarka „	1 „	0 „	3 „	5 „	3 „
		3 pos.	65 neg.	81 pos.	18 neg.

Vorimpfung mit Tumor 16. Sarkom.

5 Carcinom	3 Wochen	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
7 Sarkom	3—$3^1/_2$ Monate	1 „	13 „	13 „	3 „
11 Carcinom	2—3 Wochen	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	17 Tage	0 „	4 „	17 „	3 „
16 „	19 Tage bis 2 Monate	0 „	7 „	12 „	0 „
16 „	3 Wochen	0 „	6 „	5 „	1 „
16 „	2 Monate	1 „	5 „	19 „	9 „
		2 pos.	47 neg.	100 pos.	19 neg.

Vorimpfung mit Tumor 18. Carcinom.

5 Carcinom	1—$1^1/_2$ Mon.	0 pos.	6 neg.	16 pos.	2 neg.
11 „	$1^1/_2$ „	0 „	6 „	18 „	1 „
16 Sarkom	$1^1/_2$ „	0 „	6 „	5 „	1 „
		0 pos.	18 neg.	39 pos.	4 neg.

Vorimpfung mit Tumor 42. Carcinom.

Nachgeimpft mit Tumor	Zeitintervall	Resultat	Kontrolle
5 Carcinom	$2^1/_2$ Mon.	4 pos. 2 neg.	16 pos. 2 neg.
7 „	1 „	1 „ 2 „	6 „ 2 „
11 „	1 „	1 „ 2 „	5 „ 3 „
11 „	$2^1/_2$ „	0 „ 6 „	18 „ 1 „
11 „	25 Tage	0 „ 4 „	11 „ 1 „
16 Sarkom	$2^1/_2$ Mon.	4 „ 3 „	5 „ 1 „
Sarka „	1 „	1 „ 2 „	5 „ 3 „
		11 pos. 21 neg.	66 pos. 13 neg.

Vorimpfung mit Tumor 54. Carcinom.

5 Carcinom	2 Monate	0 pos. 6 neg.	16 pos. 2 neg.
7 „	1 „	1 „ 2 „	6 „ 2 „
11 „	25 Tage	1 „ 3 „	11 „ 1 „
11 „	1 Mon.	1 „ 2 „	5 „ 3 „
11 „	$2^1/_2$ „	1 „ 5 „	18 „ 1 „
16 Sarkom	$2^1/_2$ „	2 „ 4 „	5 „ 1 „
Sarka „	1 „	1 „ 2 „	5 „ 3 „
		7 pos. 24 neg.	66 pos. 13 neg.

Tabelle III.

Immunisierung durch mehrfache Vorimpfungen.

Erste Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Zweite Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Dritte Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Vierte Impfung mit Stamm	Zeitintervall Tage	Fünfte Impfung mit Stamm	Schlußresultat	Kontrollen: der zweiten Impfung	Kontrollen: der dritten Impfung	Kontrollen: der vierten Impfung	Kontrollen: der fünften Impfung
—87	30	11	26	11					0 pos. 8 neg.	13 pos. 3 neg.			
—94	24	11	16	11					1 „ 42 „	9 „ 3 „			
—87	63	11	29	11	26	11			0 „ 6 „	14 „ 4 „	13 pos. 3 neg.		
—87	20	11	72	11	26	11			1 „ 7 „	19 „ 4 „	13 „ 3 „		
—87	37	11	55	11	26	11			0 „ 5 „	14 „ 1 „	13 „ 3 „		
—87	9	11	85	11	26	11			0 „ 1 „	23 „ 2 „	13 „ 3 „		
—81	66	11	79	11	17	11			0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
82	32	11	79	11	17	11			0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
11	19	11	79	11	17	11			0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
5	34	11	79	11	17	11			0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „		
82	33	11	79	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 pos. 3 neg.	9 positiv 3 negativ
5	24	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 1 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
54	25	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
42	25	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 3 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
67	24	11	78	11	22	11	26	11	0 „ 2 „	10 „ 1 „	10 „ 1 „	13 „ 1 „	
								Summe	2 pos. 93 neg.	114 positiv		21 negativ[1])	

1) Diese Gesamtsumme der Kontrollen ergibt sich nicht aus einer einfachen Addition der einzeln in den Tabellen angeführten Zahlen, da, wie die Tabelle zeigt, vielfach zu verschiedenen Vorimpfungen dieselben Kontrollen gehören.

Die Versuche wurden derartig angestellt, daß Tiere, die entweder mit einem avirulenten Spontantumor (78—81, 82, 84—87, 89—94), oder mit einem virulenten Tumor aus Impfserien (5, 11, 42, 54, 67) vergeblich vorgeimpft waren, mehrmals, bis zu vier Malen, mit einem vollvirulenten Material nachgeimpft wurden. Auf diese Weise wird die Immunität so gesteigert, daß, wie die Tabelle ergibt, die letzte Impfung nur bei 2 von 95 Tieren anging, während die Kontrollimpfungen 114mal positiv und nur 21mal negativ verliefen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß das eine der beiden nicht immunen Tiere streng genommen nicht in die Tabelle gehört, da hier von Anfang an keine Immunität erzielt wurde, vielmehr aus jeder der 5 Impfungen sich ein Tumor entwickelte, der stets das gleiche histologische Bild des Stammes 11 aufwies. Das Wachstum dieser Tumoren war jedoch ein so geringes, daß die neugebildeten Knoten erst nach der letzten Impfung manifest geworden sind und daher früher übersehen worden waren.

Tabelle IV.

Doppelimpfungen.

Die Tabelle gibt eine Uebersicht über die sekundären Impfungen an Tieren, die bereits mit Erfolg vorgeimpft waren, und zwar sind die Endresultate sowohl der ersten wie der zweiten Impfung verzeichnet. Wir gingen hierbei stets so vor, daß die erste Impfung auf der rechten Körperseite gemacht wurde. Hatte der Tumor eine bestimmte Größe erreicht, so wurden die Tiere nach 6 Tagen bis 3 Monaten mit demselben oder einem anderen Geschwulststamm auf der linken Seite nachgeimpft. In der Mehrzahl der Fälle verlief diese zweite Impfung vollkommen negativ[1]). Zuweilen hielt sich die Tumorentwickelung in sehr

A. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 11 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 5 vor 47 u. 91 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 11 vor 30 Tagen (Carcinom)		3. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 9 Tagen (Carcinom)	
Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
1. Mitteltumor	Kleintumor	1. Großtumor	Mitteltumor	1. 0	0
2. Großtumor	0	2. „	0	2. 0	0
3. „	Kleintumor	3. „	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. „	0	4. Großtumor	0
		5. „	0	5. Mitteltumor	0
		6. „	0	6. Kleintumor	0

Kontrollen: 11 Großtumoren, 1 negativ.

1) Diese Resultate beziehen sich nur auf schnell wachsende Tumoren, da bei langsam wachsenden relativ häufig auch ein positiver Erfolg der zweiten Impfung zu konstatieren ist. Letzteres gilt besonders von unserem sich anfangs in sehr langsamem Tempo entwickelnden Chondrom.

B. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 67 vor 13 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 8 Tagen (Carcinom)	
Rechts	Links	Rechts	Links
1. Großtumor	0	1. 0	0
2. Mitteltumor	0	2. Mitteltumor	fast 0
3. „	Kleintumor	3. Großtumor	fast 0
4. Kleintumor	0	4. „	Kleintumor
5. Großtumor	0	5. „	„
6. „	0	6. Mitteltumor	0

Kontrollen: 28 Großtumoren, 0 negativ.

C. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
Rechts	Links	Rechts	Links
1. Großtumor	0	1. Kleintumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	Kleintumor	3. „	0
4. „	0	4. Mitteltumor	0
5. „	0	5. Kleintumor	0
6. 0	0	6. 0	0
7. 0	0		
8. Großtumor	0		
9. „	0		

Kontrollen: 18 Großtumoren, 1 negativ.

D. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 16 (Sarkom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
Rechts	Links	Rechts	Links
1. 0	Großtumor	1. Großtumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. 0	0
5. Großtumor	0	5. Mitteltumor	Mitteltumor
6. „	fast 0		
7. „	0		
8. „	Kleintumor		
9. „	fast 0		

Kontrollen: 11 Großtumoren, 0 negativ.

engen Grenzen, und nur ein einziges Mal beobachteten wir einen Großtumor, dessen Entwickelung jedoch unzweifelhaft darauf beruhte, daß die erste Geschwulst, wie auch sonst vielfach beobachtet wird, sich spontan zurückgebildet hat. Eine derartige spontane Rückbildung ist schon von Jensen beschrieben und von Clowes in 15—20 Proz. der

Fälle beobachtet worden. Diese in mehreren Fällen beobachtete Spontanheilung schon angegangener Tumoren braucht durchaus nicht einem Einfluß der zweiten Impfung zugeschrieben zu werden. Eine irgendwie deutliche Abhängigkeit der Impfresultate von der Natur der vor- und nachgeimpften Tumoren haben wir in keiner Weise konstatieren können. Dies würde darauf hindeuten, daß der Rezeptorenapparat der Carcinom- und Sarkomzellen in Bezug auf die Mehrheit der offenbar hochorganisierten, dem Tumorwachstum dienenden Nährsubstanzen eine weitgehende Uebereinstimmung zeigt, so daß also ein üppiges Sarkomwachstum auch für eine spätere Carcinomimpfung erschöpfend wirkt.

Tabelle V.

Aktive Immunisierung von Ratten.

Diese Tafel veranschaulicht die Tatsache, daß Ratten, die mit einem Tumor vorgeimpft waren, nach spontaner Resorption dieses Tumors fast stets gegen eine zweite Tumorimpfung immun geworden sind. Bei den als Kontrollen dienenden nicht vorgeimpften Ratten, sowie bei normalen Mäusen ging der Tumor dagegen in der üblichen Weise an, wie durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wurde. Die Nachimpfung erfolgte 35 Tage nach der ersten Impfung.

Nachimpfung mit Tumor Mischka (Sarkom).

6 Ratten vorgeimpft mit Tumor 7 (Sarkom)		Kontrollen			
		6 normale Ratten		6 normale Mäuse	
0 pos.	6 neg.	6 pos.	0 neg.	6 pos.	0 neg.

Nachimpfung mit Tumor 16 (Sarkom).

6 Ratten vorgeimpft mit Tumor 7 (Sarkom)		Kontrollen			
		6 normale Ratten		6 normale Mäuse	
1 pos.	5 neg.	5 pos.	1 neg.	5 pos.	1 neg.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3024

Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten.

Von Privatdozent Dr. **Joseph Arneth**, I. Assistenzarzt der medizin. Klinik am kgl. Juliushospitale zu Würzburg. Mit 11 grösseren und 233 kleineren Blutbildtabellen. 1904. Preis: 10 Mark.

Münchener Med. Wochenschrift v. 21. Juni 1904:

Die überaus sorgfältige und mühevolle Arbeit Arneths bedeutet einen Merkpunkt in der Geschichte der Blutforschung, speziell für die Frage der Leukozytenzählung bei den Infektionskrankheiten. Zwar hat es an umfassenden Arbeiten auf diesem Gebiet bisher keineswegs gefehlt, je mehr aber publiziert wurde, desto widerspruchsvoller wurden die Resultate, zumal sich alle Autoren nur mit der Feststellung der Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten, vornehmlich der neutrophilen, beschäftigt haben. Arneths Untersuchungen setzen an einem Punkte ein, wo die anderen Forscher vorher Halt gemacht haben.

Die Lektüre der Arbeit, die flüssig und elegant geschrieben, ist dringend zu empfehlen.

Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse.

Von Dr. **Ludwig Aschoff**, Prof. in Göttingen. Zusammenfassende Darstellung. Mit 1 Tafel und 16 Textabbildungen. (Abdruck aus: Zeitschrift für Allgemeine Physiologie. Herausgegeben von Dr. Max Verworn in Göttingen. I. Band, 3. Heft, 1902.) Anastatischer Neudruck der Ausgabe von 1902. 1905. Preis: 4 Mark 50 Pf.

Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie.

Herausgegeben von Proff. Drr. **v. Baumgarten, Bendz, Bollinger, Bostroem, Chiari, Eppinger, Ernst, Foà, Golgi, Griffini, Hauser, Homén, Klebs, Klemensiewicz, Löwit, Lustig, Marchand, Martinotti, Nauwerck, Naumann, Paltauf, Pertik, Podwyssozki, Reddingius, Ribbert, Schottelius, Schmorl, Spronck, Stilling, Stokvis, Thoma, Tizzoni, Weichselbaum.** Begründet von weil. Dr. **Ernst Ziegler**, Prof. der patholog. Anatomie und allgem. Pathologie in Freiburg i. Br. Herausgegeben von Dr. **F. Marchand** in Leipzig und Dr. **L. Aschoff**, Prof. in Marburg. Vor kurzem wurde vollständig: Bd. XXXVIII. Mit 18 Tafeln und 25 Figuren im Text. Preis des Bandes: 25 Mark.

Die Bakterien des Blutes bei Infektionskrankheiten.

Von Dr. **Canon.** Mit 1 Lichtdrucktafel. 1905. Preis: 5 Mark, geb. 6 Mark.

Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.

Begründet von weil. Prof. Dr. **E. Ziegler** in Freiburg in Br. Redigiert von Prof. Dr. **M. B. Schmidt** in Strassburg i. E. **Preis für den Jahrgang 24 Mark.**

Das *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* erscheint seit dem 1. Januar 1890, und zwar in dem Umfange von mindestens 65 Bogen jährlich.

Es fehlte zuvor ein Organ, welches alles Wissenswerte aus dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie ohne Rücksicht, ob dasselbe augenblicklich gerade Gegenstand lebhafter Erörterung ist, zusammenstellt und auf diese Weise ein Werk bildet, das ein vollständiges Bild der wissenschaftlichen Forschung bietet.

Das Blatt enthält

1) Originalmitteilungen und Mitteilungen über neue Untersuchungen. 2) Zusammenfassende Uebersichten. 3) Referate. 4) Systematisch geordnete Uebersichten über die neueste allgemein pathologische und pathologisch-anatomische Literatur aller Länder. *5) Berichte* über Untersuchungs- und Färbungsmethoden, Instrumente und über die in das Gebiet der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie einschlagenden Vorträge und Verhandlungen auf Versammlungen und Kongressen.

Soeben erschien:

Das Reizleitungssystem des Säugetier-Herzens.

Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Von Dr. **S. Tawara**, Japan. Mit einem Vorwort von **L. Aschoff** (Marburg). Mit 5 lithograph. und 5 Lichtdrucktafeln, sowie 1 Abbildung im Text. Preis: 10 Mark.

Die Vaccinekörperchen. Neue Untersuchungen an der geimpften Hornhaut des Kaninchens. Ein experimenteller und kritischer Beitrag zur Frage nach dem Contagium der Vaccine. Von Dr. **Armand Hückel**, vormals Privatdozent an der Universität Tübingen. Mit 4 lithogr. Tafeln. 1898. Preis: 8 Mark, für Abnehmer der „Beiträge" 6 Mark.

Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung von Bindegewebe. Von Dr. **A. Maximow**, Kaiserlich russischer Stabsarzt. Mit 13 Tafeln und 1 Textfigur. 1902. Preis: 20 Mark, für Abnehmer der „Beiträge" 15 Mark.

Atlas der menschlichen Blutzellen. Von Dr. med. **Artur Pappenheim.** Erste Lieferung. Tafel I—XII. Preis: 16 Mark. (Die 2. (Schluss-) Lieferung ist in Vorbereitung.)

Entwurf einer Relationspathologie. Von **G. Ricker.** 1905. Preis: 2 Mark.

Ueber die Bedeutung der Mischinfektion bei der Lungenschwindsucht. Pathologisch-anatomische, bakteriologische und experimentelle Untersuchungen. Von Prof. **A. Sata** aus Osaka, Japan. Mit 2 Tafeln und 14 Figuren im Text und 2 Tafeln. Drittes Supplementheft der Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, herausgegeben von Prof. E. Ziegler. Freiburg i. Br.) (Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.) Preis: 8 Mark.

Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Von Prof. Dr. **Martin B. Schmidt**, I. Assistenten am pathologischen Institut zu Strassburg. Mit einer Tafel und einer Figur im Text. Preis: 2 Mark 80 Pf.

Experimentelle Beiträge zur klinischen Pathologie des Blutes. Von Dr. **Paul Schmidt.** (Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.) Mit 4 lithogr. Tafeln. 1902. Preis: 3 Mark.

Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut sowie anderer Eiweisssubstanzen und seine Anwendung in der forensischen Praxis. Ausgewählte Sammlung von Arbeiten und Gutachten. Von Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Stabsarzt. 1905. Preis: 3 Mark.

Ueber Malaria- und andere Blutparasiten. Nebst Anhang: **Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung.** Von Dr. **Hans Ziemann**, Marinestabsarzt. Mit 165 farbigen Abbildungen und Photogrammen auf 5 Tafeln und 10 Fieberkurven. 1898. Preis: 8 Mark 50 Pf.

Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, Nr. 23, 1898:

Der Verfasser macht uns in diesem Buche bekannt mit den Resultaten seiner eingehenden Blutuntersuchungen, die er in Wilhelmshaven, Helgoland, Italien, Kamerun und anderen Orten zu machen Gelegenheit hatte. Ausser den Parasiten des menschlichen Blutes bei Febris, Quartana, Tertiana, Perniciosa und den sterilen Formen der kleinen Parasiten, wozu namentlich Halbmonde und Geisselträger zu zählen wären, erfahren auch die Blutparasiten der Rinder, der Kaltblüter und namentlich der Vögel eine eingehende Würdigung.

... Das höchste Lob verdienen die farbigen Abbildungen der vier ersten Tafeln; Kunstwerk in Anlage und Ausführung, halten sie sich frei von Schematismus und bilden die Perle des ganzen Werkes.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3024